

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 17 NOV 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 46 451.4

**Anmeldetag:**

03. Oktober 2003

**Anmelder/Inhaber:**

Bionas GmbH, 18119 Rostock/DE

**Bezeichnung:**Verfahren und Versorgungseinheit zur Überwachung  
von Veränderungen und Zuständen in Reaktions-  
kammern**IPC:**

C 12 M, C 12 Q

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**München, den 26. Oktober 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag**BEST AVAILABLE COPY****T AVAILABLE COPY**

[Patentanmeldung]

[Bezeichnung der Erfindung]

Verfahren und Versorgungseinheit zur Überwachung von  
5 Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern

## [Beschreibung]

Untersuchungen an Zellkulturen werden in Reaktionskammern durchgeführt. Im Reaktionsraum können Zellen, Zellbestandteile, DNA, RNA, Enzyme, Antikörper und chemische Verbindungen überwacht und/oder zur Reaktion gebracht werden. Es sind Reaktionskammern bekannt, bei denen sich am Boden des Reaktionsraumes Sensorsysteme unterschiedlicher Art befinden. Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern und eine Versorgungseinheit, welche bei Untersuchungen an Zellkulturen für die Einbringung eines flüssigen Kulturmediums benötigt wird.

## [Stand der Technik]

Bekannte Vorrichtungen dienen dazu, in einer bestimmten zeitlichen Abfolge den Zellen frisches Kulturmedium oder ein in diesem Kulturmedium gelösten Wirkstoff zuzuführen beziehungsweise verbrauchtes Medium aus dem Zellkulturbereich zu entfernen. Das zugeführte Medium und der Zellkulturbereich müssen vor Kontamination durch Mikroorganismen und vor übermäßiger Verdunstung geschützt sein. Dies sind wichtige Voraussetzungen für die sensitive Messung zellulärer Reaktionen.

In der DE 19920811 wird eine Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen an Zellkulturen, die sich in einem flüssigen Kulturmedium befinden, beschrieben. Es ist ein Trennkörper vorgesehen, welcher der auf einer Aufnahme befindlichen Zellkultur annäherbar ist und oberseitig des Kulturmediums einen Reaktionsraum begrenzt. Innerhalb des Trennkörpers sind ein oder mehrere Durchtrittskanäle vorgesehen, die in den kleinvolumigen Teilraum des Aufnahmebehältnisses münden. Das konvektive Vermischen des im Reaktionsraum und im

Reservoirraum befindlichen Mediums erfolgt, indem über den Durchtrittskanal ein bestimmtes Flüssigkeitsquantum an Kulturmedium dem Reaktionsraum zugeführt und wieder abgesaugt wird. Die konvektive Vermischung erfolgt über den

- 5 Strömungskanal zwischen Trennkörper und Aufnahmebehältnis. An der Unterseite des Trennkörpers befindet sich eine Profilierung mit konvexer Wölbung, wodurch Luft- bzw. Gasblasen entweichen können.

- 10 Flüssigkeiten können je nach Umgebungsbedingungen Gase speichern oder abgeben (Gasaustausch mit der Umgebung) wobei immer der Sättigungszustand angestrebt wird. So kann es u.a. in Abhängigkeit von Temperatur und Druck zu erheblichen Gaseinlagerungen kommen. Bei Entspannung und
- 15 Temperaturerhöhung wird ein Teil des Gases wieder an die Umgebung abgegeben was zu Blasenbildung führen kann. In geschlossenen Systemen können diese Blasen transportiert werden und zu Störungen von chemischen-, physikalischen- und biologischen Abläufen, Messergebnissen bzw. des Messumfeldes (z.B. Schäden am Zellteppich oder innerhalb eines
- 20 Reaktionsraumes, Verhindern von chemischen Reaktionen an Oberflächen durch Anlagern von Luftblasen) führen.

Nachteil des Standes der Technik ist es, dass Gasblasen entstehen können, welche die Zellkultur bzw. die Messung durch die Sensoren beeinträchtigen.

- 25 Zur Vermeidung bzw. Verringerung von Störungen durch Luftblasen sind verschiedene Verfahren und Geräte bekannt. Ein Teil dieser Systeme (Vakuum, Erwärmung, Ultraschall, ...) kann die Flüssigkeit teil- oder nahezu vollständig entgasen. Hier muss jedoch darauf geachtet werden, dass beim
- 30 Weitertransport der Flüssigkeiten keine erneute Gasaufnahme erfolgen kann (gasundurchlässige Transportbehälter/ Rohre/ Schläuche). Weiterhin kann es durch die Entgasung zur Veränderungen der Eigenschaften der Flüssigkeit (z.B.

denaturieren von Proteinen durch Erwärmung) bzw. zu Beeinflussungen an den Sensoren kommen. Aus diesen Gründen sind die beschriebenen Entgasungsverfahren für Anwendungen, die auf halb-offenen Systemen beruhen, mit lebenden (z.B. sauerstoffzehrenden) Zellen arbeiten und/oder keine Manipulation der Flüssigkeit erlauben, nicht geeignet.

Weitere Verfahren zur Luftblasenunterdrückung sind z.B. sogenannte Luftblasenfallen im Schlauchsystem. Luft-/Gasblasen steigen in einem dafür vorgesehen Bereich auf und werden im „Abfluss“ nicht weitertransportiert. Nachteil dieses Verfahrens ist das zusätzliche Totvolumen (Zeitverzögerung/Durchmischung beim Medienwechsel) und die ggf. notwendige Abgasungsstelle, die Kontakt mit der Umwelt herstellt (z.B. Kontamination möglich). Weiterhin kann das System nur Luftblasen entfernen, die sich im Schlauch vor der Falle (in Pumprichtung) befinden. Weitere Luftblasenbildung im nachfolgenden Schlauch-/Leitungssystem ist nicht ausgeschlossen.

## 20 [Aufgabe der Erfindung]

Aufgabe der Erfindung ist es, eine luftblasenfreie Messung in Reaktionskammern zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern zu ermöglichen. Auf eine Entgasung soll ganz verzichtet werden.

25 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Patentansprüche 1 bis 16 gelöst.

Das Verfahren zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern ist dadurch gekennzeichnet, dass ein Fluid aus einem Vorratbehälter abgezogen oder abgepumpt und zu einer Versorgungseinheit transportiert wird. Das Fluid tropft oder fließt über einen zweiten Durchtrittskanal (Einlasskanal) in einen Tropfraum, so dass Luftblasen, die

mit dem Fluid transportiert werden, an der Fluidgrenze bleiben oder sofort in die Umgebung entweichen. Sie können somit nicht in den Reaktionsraum gelangen. Oberhalb eines Kopfes und eines Reaktionsraums bildet das Fluid einen Vorrat. Die Höhe der Fluidgrenze und somit das Vorratsvolumen wird mit Hilfe eines ersten Durchtrittskanals (Absaugkanal) bestimmt und ein Fluidaustausch erfolgt im Reaktionsraum durch die Absaugung über den Absaugkanal und das dadurch hervorgerufene Nachfließen des Fluids aus dem Tropftraum.

10 In einem Ausführungsbeispiel wird die Höhe der Fluidgrenze und somit das Vorratsvolumen mit Hilfe eines dritten Durchtrittskanals (Notabsaugkanal) bestimmt.

Die Veränderung des Fluids oder einer Oberfläche im Reaktionsraum wird durch lebende Zellen und/oder chemische, biochemische und/oder immunologische Reaktionen ausgelöst, wobei die Fluid-Ver- und -Entsorgung gleichzeitig oder nacheinander abläuft.

Der Reaktionsraum ist durch einen Hebemechanismus des Kopfträgers veränderbar. Das Fluid im Tropftraum wird dadurch mit dem Fluid im Reaktionsraum vermischt. In einem Ausführungsbeispiel wird die Flüssigkeit im Tropftraum (durch das Absaugen der Flüssigkeit aus dem Reaktionsraum) in den Reaktionsraum hineingezogen.

Im Reaktionsraum ist eine Membran derart angeordnet, dass Teile des Reaktionsraumes von einer direkten Anströmung durch das Fluid ausgeschlossen sind.

Bei der erfindungsgemäßen Versorgungseinheit zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern dient ein in den Reaktionsraum mündender erster Durchtrittskanal als Absaugung für ein Fluid. Der Einlass des Fluids erfolgt über einen zweiten Durchtrittskanal oberhalb der Fluidgrenze.

Im Reaktionsraum und/oder im ersten Durchtrittskanal sind Sensorsysteme zur Detektion der Veränderung im Fluid angeordnet.

5 In einem Ausführungsbeispiel besteht der Kopfträger aus einem Kopf mit einem stielförmigen Schaft und einer Verdickung für die Aufnahme des zweiten Durchtrittskanals.

10 In einem weiteren Ausführungsbeispiel befindet sich oberhalb der Verdickung und innerhalb des Aufnahmebehälters eine weitere Verdickung für die Aufnahme eines dritten Durchtrittskanals, der als Notabsaugung einen Überlauf verhindert.

Eine weitere Ausführung zeigt, dass der zweite Durchtrittskanal für die Zuleitung des Fluids neben dem Kopfträger angeordnet ist. Der erste Durchtrittskanal  
15 befindet sich im Boden des Reaktionsraumes.

Die Oberfläche der Versorgungseinheit ist mit einer hydrophoben und/oder hydrophilen Beschichtung versehen.

20 Durch diese konstruktiv optimierte Versorgungseinheit, welche für die Versorgung mit frischem und die Entsorgung von verbrauchten Reaktionskomponenten sorgt, und einer neuen Fluidführung sind Entgaser bzw. Blasenfallen unnötig.

Blasen werden direkt am Durchflussskopf in unmittelbarer Nähe zum Reaktionsraum abgefangen und am Transport zum Reaktionsraum gehindert, wobei die physikalischen, chemischen  
25 und biologischen Eigenschaften des Fluids unverändert bleiben.

#### [Beispiele]

30 Die Ausführungsbeispiele werden anhand der Zeichnungen erläutert.

Figur 1 - erfindungsgemäße Versorgungseinheit mit Absaugung und Einlass

Figur 2 - erfindungsgemäße Versorgungseinheit mit Absaugung, Einlass und Notabsaugung

5 Figur 3 - erfindungsgemäße Versorgungseinheit in einer weiteren Ausführung

In Figur 1 wird die erfindungsgemäße Versorgungseinheit dargestellt. In einen Aufnahmebehälter 10 befindet sich ein Kopfträger 1, der den Reaktionsraum 2 begrenzt. Im

- 10 Reaktionsraum 2 können Zellen, Zellbestandteile, DNA, RNA, Enzyme, Antikörper und chemische Verbindungen überwacht und/oder zur Reaktion gebracht werden. Am Boden des Reaktionsraumes 2 und/oder im ersten Durchtrittskanal 5 können sich Sensorsysteme 13 unterschiedlicher Art befinden.
- 15 Das können z.B. elektrische, optische und/oder akustische Sensoren sein. Eine Membran 14 im Reaktionsraum 2 kann z.B. Suspensionszellen oder andere bewegliche Reaktionskomponenten im Reaktionsraum 2 zurückhalten oder eine direkte Anströmung (Scherkräfte) von adhärent wachsenden Zellen oder
- 20 Reaktionskomponenten an Oberflächen verhindern.

In Figur 2 wird dargestellt, wie durch den erfindungsgemäßen Kopfträger 1 mit dem ersten Durchtrittskanal 5 als Absaugung, dem zweiten Durchtrittskanal 6 als Einlass und dem dritten Durchtrittskanal 11 als Notabsaugung ein Überlaufen

25 verhindert werden kann.

Der Kopfträger 1 hat einen Kopf 7 mit sich anschließendem stielförmigen Schaft 8. Ein in den Reaktionsraum 2 mündender erster Durchtrittskanal 5 dient als Absaugung für ein Fluid 3. Der Einlass erfolgt über einen zweiten Durchtrittskanal 6 in einen Tropfraum oberhalb der Fluidgrenze 4. Dieser zweite

30 Durchtrittskanal 6 befindet sich in einer zum stielförmigen Schaft 8 beispielsweise halbkegelförmig abgeschrägten



Verdickung 9. Durch diese Anordnung ist es möglich, dass im Reaktionsraum 2 keine ungewollten Blasen bzw. Gase entstehen.

Über den zweite Durchtrittskanal 6 wird aus einem Vorratsbehälter über ein Schlauch- und/oder Rohrsystem ein bestimmtes Flüssigkeitsquantum an Kulturmedium dem bereits vorhandenen Fluid 3 zugeführt. Das Fluid 3 tropft oder fließt über den zweiten Durchtrittskanal 6 in den Tropfraum. Luftblasen bleiben an der Fluidgrenze 4 oder entweichen sofort in die Umgebung. Über den ersten Durchtrittskanal 5 wird das Fluid aus dem Reaktionsraum 2 abgesaugt. So gelangt stets unverbrauchtes blasenfreies Kulturmedium in den Reaktionsraum 2, indem das Fluid 3 aus dem Vorrat im Tropfraum nachströmt. Das Fluid 3 im Tropfraum wird durch das Absaugen der Flüssigkeit aus dem Reaktionsraum 2 in den Reaktionsraum 2 hineingezogen. Die Höhe der Fluidgrenze 4 und somit das Vorratsvolumen wird mit Hilfe des ersten Durchtrittskanals 5 bestimmt.

Die Höhe der Fluidgrenze 4 kann auch mit Hilfe des dritten Durchtrittskanals 11 als Notabsaugkanal bestimmt werden.

In Figur 3 wird eine weitere Ausführung der Anordnungen für den ersten und zweiten Durchtrittskanal 5, 6 gezeigt. Hierbei ist der zweite Durchtrittskanal 6 für die Zuleitung des Fluids neben dem Kopfträger 1 und der erste Durchtrittskanal 5 im Boden des Reaktionsraumes 2 angeordnet. Theoretisch sind auch andere, äquivalente Anordnungen möglich.

Wird der Reaktionsraum 2 durch einen Hebemechanismus des Kopfträgers 1 verändert, vermischt sich das Fluid 3 im Tropfraum mit dem Fluid im Reaktionsraum 2.

Wird die Oberfläche des Kopfträgers 1 und/oder des Aufnahmebehälters 10 mit einer hydrophoben und/oder hydrophilen Beschichtung versehen, werden die Eigenschaften der Fluide an den Oberflächen so beeinflusst, dass Luftblasen in den Fluiden einfacher entweichen können und Blasen direkt

am Durchflussskopf in unmittelbarer Nähe zum Reaktionsraum 2 abgefangen und am Transport zum Reaktionsraum 2 gehindert werden.

Mögliche Abmessungen der einzelnen Komponenten sind folgende:

5	Höhe des Reaktionsraumes	200-500 µm
	Höhe des Tropfraumes	0,5-3 mm
	Höhe der Fluidgrenze	1-5 mm
	Öffnungsdurchmesser der Durchtrittskanäle	0,5-1 mm

- Die Vorteile des neuen Systems sind zum Einen der einfache Aufbau und zum Anderen, dass keine Veränderung am Medium (Flüssigkeit) erfolgt, da der Gasanteil im Fluid nicht geändert wird (Entgaser (Wärme, Vakuum)). Es erfolgt keine Ultraschallentgasung oder Erwärmung. Die Zellen können ausreichend mit Gasen (z.B. O<sub>2</sub>) versorgt werden.
- 15 Ebenso können auf Grund blasenfreier und elektrisch sicher gekoppelter Absaugung eine ggf. für die Messung notwendige Referenzelektrode oder andere externe Sensoren so platziert werden, dass sie selbst bzw. ihr Elektrolyt keinen ungewollten Einfluss auf die Messung haben.
- 20 Ein weiterer Vorteil ist, dass der Reaktionsraum minimiert werden kann, der Platz zum „Durchschleusen“ von Luftblasen ist nicht mehr nötig. Ebenso werden durch die Verkleinerung des Reaktionsraumes Veränderungen des Fluids aufgrund von Oberflächenreaktionen detektierbar sowie kleinere Volumina an
- 25 Testsubstanzen/Testmaterialien ermöglicht.

## [Bezugszeichenliste]

1	Kopfträger
2	Reaktionsraum
3	Fluid
5 4	Fluidgrenze
5	erster Durchtrittskanal
6	zweiter Durchtrittskanal
7	Kopf
8	stielförmiger Schaft
10 9	Verdickung
10	Aufnahmebehälter
11	dritter Durchtrittskanal
12	halbzylinderförmige Verdickung
13	Sensorsysteme
15 14	Membran

## [Patentansprüche]

1. Verfahren zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen  
in Reaktionskammern dadurch gekennzeichnet, dass  
5 ein Fluid aus einem Vorratsbehälter zu einer  
Versorgungseinheit transportiert wird und in einen  
Tropfraum tropft oder fließt, so dass Luftblasen, die mit  
dem Fluid transportiert werden, in die Umgebung  
entweichen, und dass das Fluid oberhalb eines Kopfes (7)  
10 und eines Reaktionsraums (2) einen Vorrat bildet, wobei  
die Höhe der Fluidgrenze (4) und somit das Vorratsvolumen  
mit Hilfe eines ersten Durchtrittskanals (5) bestimmt  
wird und ein Fluidaustausch im Reaktionsraum durch die  
Absaugung über den ersten Durchtrittskanal (5) und das  
15 dadurch hervorgerufene Nachfließen des Fluids aus dem  
Tropfraum erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass  
der Transport des Fluids in den Tropfraum über einen  
zweiten Durchtrittskanal (6) erfolgt.
- 20 3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2 dadurch  
gekennzeichnet, dass  
die Höhe der Fluidgrenze (4) und somit das Vorratsvolumen  
mit Hilfe eines dritten Durchtrittskanals (11) bestimmt  
wird.
- 25 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch  
gekennzeichnet, dass  
eine Veränderung des Fluids (3) oder einer Oberfläche im  
Reaktionsraum (2) durch lebende Zellen, Zellbestandteile,  
DNA, RNA, Enzyme, Antikörper und/oder chemische,  
30 biochemische und/oder immunologische Reaktionen ausgelöst  
wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass eine Durchströmung der Flüssigkeit durch den Reaktionsraum (2) kontinuierlich oder abwechselnd in Fluss- oder Stopphasen erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass der Reaktionsraum (2) durch einen Hebemechanismus des Kopfträgers (1) veränderbar ist, so dass das Fluid im Tropfraum mit dem Fluid im Reaktionsraum (2) vermischt wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass eine Membran (14) im Reaktionsraum (2) derart angeordnet ist, sodass Teile des Reaktionsraumes (2) von einer direkten Anströmung durch das Fluid ausgeschlossen sind.
8. Versorgungseinheit zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern dadurch gekennzeichnet, dass ein in den Reaktionsraum (2) mündender erster Durchtrittskanal (5) als Absaugung für ein Fluid (3) dient und der Einlass über einen zweiten Durchtrittskanal (6) oberhalb der Fluidgrenze (4) in einen Tropfraum erfolgt.
9. Versorgungseinheit nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, dass der erste Durchtrittskanal (5) innerhalb des Kopfträgers (1) angeordnet ist und in den Reaktionsraum (2) mündet.
10. Versorgungseinheit nach Anspruch 8 dadurch gekennzeichnet, dass der erste Durchtrittskanal (5) im Boden des Reaktionsraumes (2) angeordnet ist.

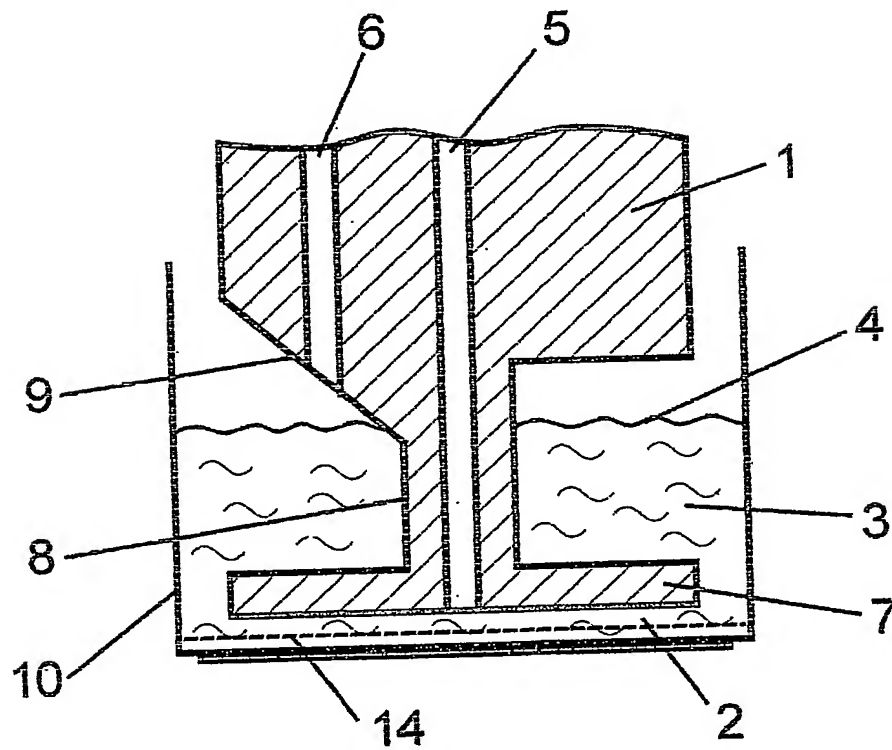
11. Versorgungseinheit nach einem der Ansprüche 8 bis 10  
dadurch gekennzeichnet, dass  
der Kopfträger (1) aus einem Kopf (7) mit einem  
stielförmigen Schaft (8) und einer Verdickung (9) für die  
5 Aufnahme des zweiten Durchtrittskanals (6) besteht.
12. Versorgungseinheit nach einem der Ansprüche 8 bis 10  
dadurch gekennzeichnet, dass  
der zweite Durchtrittskanal (6) für die Zuleitung des  
Fluids neben dem Kopfträger (1) angeordnet ist.
- 10 13. Versorgungseinheit nach einem der Ansprüche 8 bis 12  
dadurch gekennzeichnet, dass  
ein dritter Durchtrittskanal (11) innerhalb des  
Aufnahmebehälters (10) so angeordnet ist, dass er als  
Notabsaugung einen Überlauf verhindert.
- 15 14. Versorgungseinheit nach einem der Ansprüche 8 bis 13  
dadurch gekennzeichnet, dass  
oberhalb der Verdickung (9) und innerhalb des  
Aufnahmebehälters (10) eine zweite Verdickung (12) für  
die Aufnahme eines dritten Durchtrittskanals (11)  
20 angeordnet ist, der als Notabsaugung einen Überlauf  
verhindert.
15. Versorgungseinheit nach einem der Ansprüche 8 bis 14  
dadurch gekennzeichnet, dass  
die Oberfläche mit einer hydrophoben und/oder hydrophilen  
25 Beschichtung versehen ist.
16. Versorgungseinheit nach einem der Ansprüche 8 bis 15  
dadurch gekennzeichnet, dass  
im Reaktionsraum (2) und/oder im ersten Durchtrittskanal  
(5) oder nachfolgend Sensorsysteme (13) zur Detektion der  
30 Veränderung im Fluid angeordnet sind.

## [Anhängende Zeichnungen]

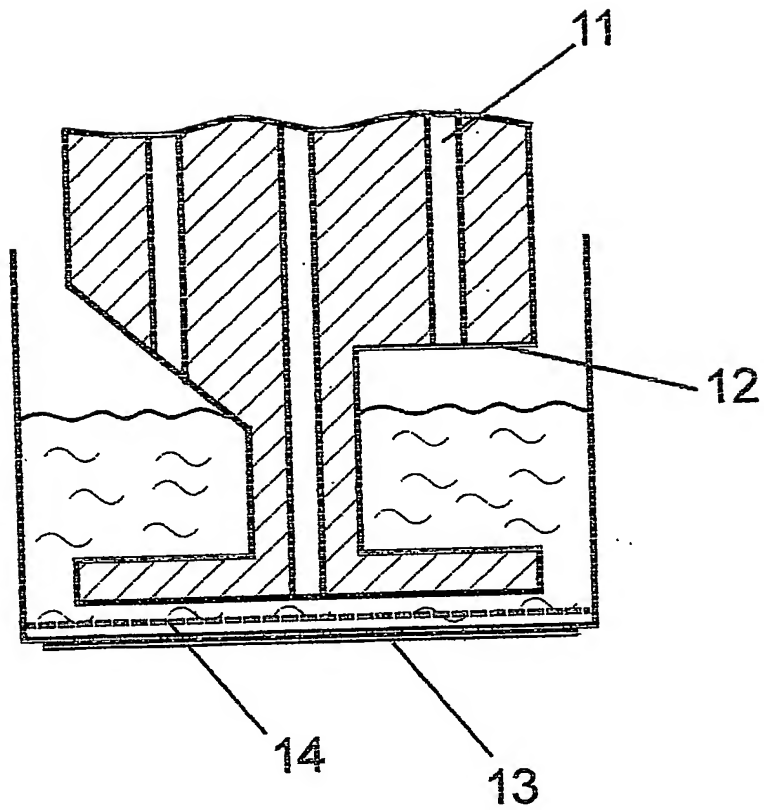
Anzahl Anhängende Zeichnungen: [2]

Figur 1

5

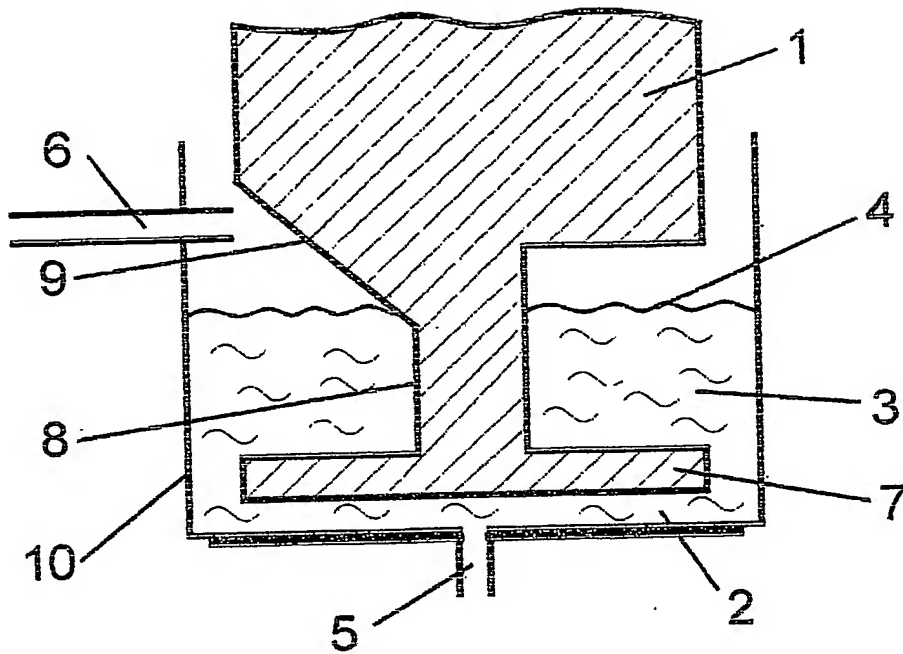


Figur 2



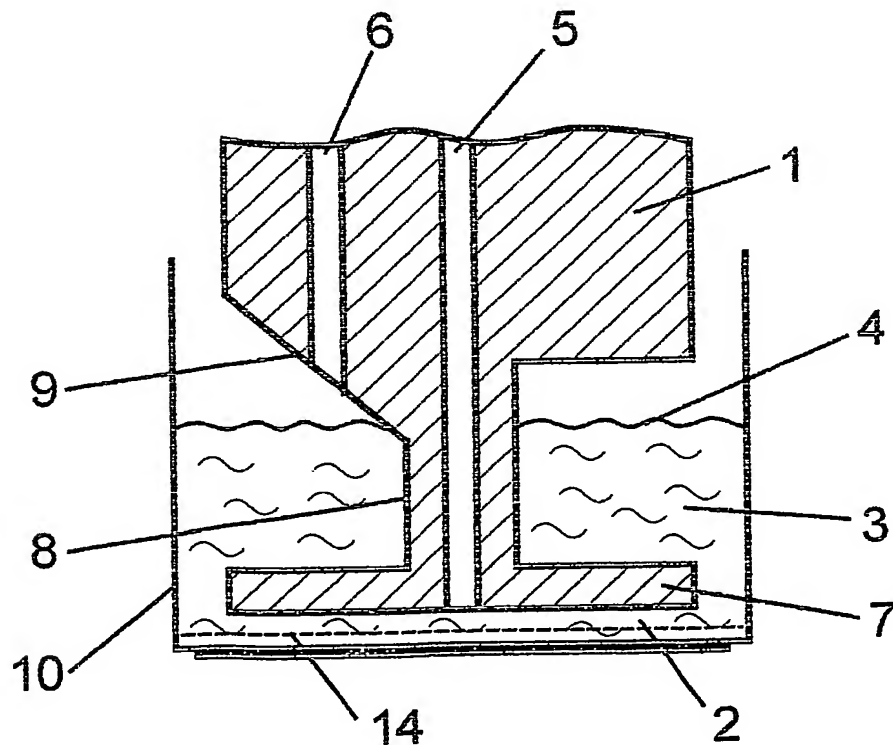


Figur 3



## [Zusammenfassung]

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern und eine Versorgungseinheit, welche bei Untersuchungen an Zellkulturen für die Einbringung eines flüssigen Kulturmediums benötigt wird. Aufgabe der Erfindung ist es, eine luftblasenfreie Messung in Reaktionskammern zur Überwachung von Veränderungen und Zuständen in Reaktionskammern zu ermöglichen. Auf eine Entgasung soll ganz verzichtet werden. Erfindungsgemäß wird ein Fluid aus einem Vorratsbehälter über ein Schlauch- und/oder Rohrsystem abgezogen oder abgepumpt und zu einer Versorgungseinheit transportiert. Das Fluid tropft oder fließt über einen Einlasskanal in einen Tropfraum. Oberhalb eines Kopfes und eines Reaktionsraums bildet das Fluid einen Vorrat. Die Höhe der Fluidgrenze und somit das Vorratsvolumen wird mit Hilfe eines Absaugkanals bestimmt.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**